

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑲ Numéro de dépôt: 87401353.5

⑤① Int. Cl.⁴: **C 07 D 471/04**

C 07 C 103/34

/(C07D471/04,235:00,221:00)

⑳ Date de dépôt: 17.06.87

③① Priorité: 27.06.86 FR 8609930

④③ Date de publication de la demande:
07.01.88 Bulletin 88/01

⑥④ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur: **SYNTHELABO**

58 rue de la Glacière

F-75013 Paris (FR)

⑦② Inventeur: **Rossey, Guy**

8, Square Lebrun Volsins-le-Bretonneux

F-78180 Montigny le Bretonneux (FR)

Long, David

Résidence les Prés 9, Allée des Romarins

F-78180 Montigny le Bretonneux (FR)

⑦④ Mandataire: **Thouret-Lemaître, Elisabeth et al**

Service Brevets - SYNTHELABO 58, rue de la Glacière

F-75621 Paris Cédex 13 (FR)

⑤④ Procédé de préparation d'imidazopyridines.

⑤⑦ Procédé de préparation de phényl-2 imidazopyridine-acé-
tamides selon lequel on fait réagir une imidazopyridine avec un
composé dialcoxyacétal, puis on fait réagir le composé ainsi
obtenu avec du chlorure de thionyle, puis on réduit le composé
chloré.

EP 0 251 859 A2

Description

PROCEDE DE PREPARATION D'IMIDAZOPYRIDINES ET COMPOSES INTERMEDIAIRES

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'imidazopyridines qui répondent à la formule (I) donnée en annexe dans laquelle

- 5 Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical (C₁₋₄)alkyle,
 X₁ et X₂ sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical (C₁₋₄)alkoxy, un radical (C₁₋₆)alkyle, le groupe CF₃, CH₃S, CH₃SO₂ ou NO₂ et
 R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un radical (C₁₋₅)alkyle droit ou ramifié, R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène.

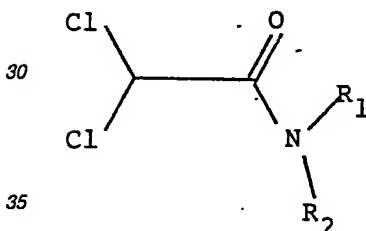
- 10 Ces composés sont décrits dans le brevet européen n° 0050563 de la demanderesse.

- Le procédé de l'invention, décrit en annexe, consiste à faire réagir une imidazopyridine de formule (II) avec un composé (III) à une température de 20 à 100°C, soit dans un solvant en présence d'un acide, par exemple un solvant chloré tel que le dichloroéthane, ou le dichlorométhane, soit dans un acide tel que l'acide formique, acétique préférentiellement, propionique ou butyrique puis à faire réagir le composé obtenu (IV) avec du
 15 chlorure de thionyle, du chlorure de phosphoryle, du phosgène ou du chlorure d'oxalyle, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane ou tout solvant chloré et enfin à faire réagir le composé (V) avec un agent réducteur, tel que NaBH₄, Zn(BH₄)₂, KBH₄, LiBH₄ dithionite ou leurs dérivés, Zn/HCl de manière à obtenir le composé (I) que l'on peut transformer en sel.

- Le procédé de l'invention permet d'obtenir les composés (I) avec un excellent rendement allant de 50 à
 20 95 % et dans des conditions excellentes de pureté.

Les composés de départ (III) et intermédiaires de formules (IV) et (V) données en annexe sont nouveaux et font partie de l'invention.

- Les composés de départ (II) sont décrits dans la littérature. Les composés de départ (III) dans lesquels R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un radical (C₁₋₅)alkyle droit ou ramifié, R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène, et R₃ représente un
 25 radical (C₁₋₄)alkyle, sont nouveaux et peuvent être préparés à partir des composés correspondants de formule



dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que ci-dessus, par réaction avec un alcanolate de sodium et/ou un alcool dans de l'acétonitrile.

- 40 Les composés intermédiaires (IV) et (V) sont obtenus selon le procédé dont le schéma est donné dans l'annexe.

Exemple 1. Préparation du composé de départ (III) : N,N-diméthyl-diméthoxy-2,2 acétamide.

- 45 1.1 N,N-diméthyl dichloro-2,2 acétamide

Dans un réacteur à double enveloppe on introduit 550 ml (5 moles), de diméthylamine à 40 % dans de l'eau, puis on refroidit la double enveloppe à environ -10°C. On ajoute ensuite, goutte à goutte, en 4 h, 192,4 ml (2 moles) du chlorure de l'acide dichloro-2,2 acétique. On contrôle la température de la réaction entre -10 et 0°C. Lorsque la réaction est terminée on laisse décanter, dans le réacteur, le produit qui est plus dense que l'eau.
 50 On récupère ce produit et extrait la phase aqueuse au dichlorométhane. On mélange les phases organiques. On les lave pour éliminer l'acide.

Eb : 109°C sous 15 mmHg.

1.2. N,N-diméthyl diméthoxy-2,2 acétamide.

- 55 Dans un ballon de 500 ml on introduit 73,6 g du composé obtenu précédemment puis on ajoute 150 ml d'acétonitrile (CH₃CN). On ajoute ensuite assez rapidement 180 ml (2 équivalents) de méthylate de sodium à 29 % dans du méthanol. On chauffe à la température de reflux pendant 3 h. On laisse refroidir. On filtre le chlorure de sodium, on évapore les solvants puis reprend (3 fois) avec 50 ml de t-butyl-méthyl-éther (TBME) pour éliminer le chlorure de sodium restant. On reprend le mélange avec 100 ml d'eau et laisse décanter. La
 60 phase aqueuse est évaporée à sec puis reprise avec du TBME, le chlorure de sodium est filtré. On groupe les phases organiques puis on évapore les solvants. On obtient alors le produit.

Eb = 101°C (15 mmHg).

Exemple 2. N,N-di-n-propyl diméthoxy-2,2 acétamide.

2.1. N,N-di-n-propyl dichloro-2,2 acétamide.

Dans un erlenmeyer de 500 ml on fait réagir 60 g de dipropylamine avec 40,4 g de chlorure de dichloracétyle à 0°C dans 100 ml de dichlorométhane. La solution jaune est lavée par 200 ml d'eau, séchée et concentrée. On obtient une huile qui cristallise.

F = 53°C.

2.2. N,N-di-n-propyl diméthoxy-2,2 acétamide.

On fait réagir 160 g de méthylate de sodium avec 66,4 g du composé obtenu ci-dessus dans 300 ml d'acétonitrile, à 80°C, pendant 50 minutes. On refroidit et acidifie le mélange réactionnel par HCl, filtre les sels, concentre, reprend le résidu par 300 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée. On obtient une huile.

Eb = 140°C (15 mmHg).

Exemple 3. Méthyl-6 N,N-diméthyl (méthyl-4 phényl)-2 imidazo [1,2-a]pyridine-3-acétamide.3.1. Méthyl-6 N,N-diméthyl (méthyl-4 phényl)-2 α -hydroxy imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétamide (composé IV).

Dans un réacteur de 2 litres, équipé pour la distillation azéotropique, on introduit 93 g de composé (III) dans lequel R₁, R₂ et R₃ représentent chacun le radical méthyle, 15,8 ml d'eau, 64,8 ml d'acide acétique concentré et 15,8 ml d'acide chlorhydrique à 37 %. On chauffe le mélange vers 43-46°C pendant 50 mn.

On ajuste alors le pH à 4-5 par 17 g d'acétate de sodium et ajoute 850 ml de dichloro-1,2 éthane et 100 g de méthyl-6 (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine.

On porte alors le mélange à reflux pendant 2 heures. Pendant ce temps, on élimine environ 20 ml d'eau par azéotrope (température de l'azéotropie : 78°C).

On ramène la température à 73°C et on ajoute, goutte à goutte, 250 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis 35 ml de lessive de soude de façon à ajuster le pH à 7.

On élimine alors le solvant par distillation, puis refroidit à 55°C et élimine sous vide les dernières traces de dichloro-1,2 éthane.

On ajoute 55 ml d'eau, 250 ml d'isopropanol et de lessive de soude pour atteindre pH 10, ce qui entraîne la cristallisation du produit sous forme d'un solide blanc.

Le produit est essoré, lavé à l'eau et séché sous vide en présence de P₂O₅ pendant 6 h.

Le rendement est de 89 %.

F = 174-176°C.

3.2. Chlorhydrate de méthyl-6 N,N-diméthyl (méthyl-4 phényl)-2 α -chloro imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétamide (composé V).

Dans un réacteur de 0,5 l, on introduit 40 g du composé (IV) obtenu précédemment et 180 ml de dichloro-1,2 éthane.

On chauffe le mélange à 50°C et introduit, goutte à goutte, une solution de 11,2 ml de chlorure de thionyle dans 30 ml de dichloro-1,2 éthane en 1 h.

La température s'élève à 60°C.

On chauffe alors à reflux pendant 1 h 30, refroidit vers 40-50°C et évapore sous vide une partie du dichloro-1,2 éthane pour chasser l'excès de SOCl₂.

On ajoute alors 200 ml d'éther isopropylique et refroidit à 10°C puis agite pendant 1 h 30.

On rince le solide par 100 ml d'éther isopropylique et le sèche sous vide, en étuve, à 50-60°C pendant 6 h.

Le rendement est de 97,6 %.

F = 186°C (dec).

3.3. Méthyl-6 N,N-diméthyl (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétamide et son hémitartrate (composé I).

3.3.1. Dans un réacteur de 1 litre, on dissout 50 g du chlorhydrate obtenu sous 2 dans 250 ml de méthanol. On ajoute alors rapidement en 2-3 mn, une solution de 20 g de borohydrure de sodium dans 150 ml d'eau.

On maintient l'agitation pendant 1 h 30.

On ajoute alors 150 ml de solution saturée de carbonate de sodium et 250 ml d'eau pour achever la précipitation.

Le précipité brun-clair est essoré, lavé abondamment à l'eau et séché en étuve pendant 18 h.

Le rendement est de 62 %. F = 194-196°C.

3.3.2. On dissout 25 g du composé (I) dans 180 ml de méthanol.

On ajoute une solution de 6,1 g d'acide L (+) tartrique dans 60 ml de méthanol.

On laisse cristalliser.

Le rendement est de 94 %. F = 197°C.

Exemple 4. N,N-di-n-propyl chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétamide.

4.1. N,N-di-n-propyl chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 α -hydroxy imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétamide.

On agite un mélange de 56,5 ml (0,226 mol) de composé (III) dans lequel R₁ et R₂ sont des radicaux n-propyle et R₃ est le radical méthyle, 67 ml d'eau, 28 ml d'acide acétique, 67 ml d'acide chlorhydrique concentré (12N), à 50°C, pendant 20 mn.

On ajoute alors 83,3 g (1 mole) d'acétate de sodium et agite 30 mn. On ajoute alors 50 g (0,19 mole) de chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 d'imidazo[1,2-a]pyridine et on agite le mélange réactionnel à 90°C pendant 2 h. Après refroidissement à 20°C, on fait précipiter le produit à pH 10 par addition d'environ 100 ml de lessive de soude 10N, après 16 h d'agitation à la température ambiante. Le précipité est filtré, lavé 4 fois par 100 ml d'eau et séché en étuve à vide (70°C, 20 mbar). Le rendement est de 93,8 %.

F = 133°C.

4.2. Chlorhydrate de chloro-6 N,N-di-n-propyl (chloro-4 phényl)-2

α -chloro[imidazo-1,2-a]pyridine-3-acétamide.

A une solution de 21,6 ml (0,3 mole) de chlorure de thionyle dans 100ml de dichloro-1,2 éthane on ajoute une suspension de 100 g (0,237 mol) du composé précédemment obtenu dans 340 ml de dichloro-1,2 éthane. On agite le mélange pendant 16 h à la température ambiante. On le chauffe alors et on maintient à la température de 70°C pendant 1 h jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse. On élimine alors 140 ml de solvant sous pression réduite.

En refroidissant à 10°C, on ajoute 340 ml d'éther diisopropylique pour parfaire la précipitation. Après une heure d'agitation à cette température, le précipité est filtré, lavé deux fois par 100 ml d'éther diisopropylique et séché sous vide (60°C, 10 mbar) pendant 8 h. Le rendement est de 95 %.

F = 190°C (dec).

4.3. N,N-di-n-propyl chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétamide.

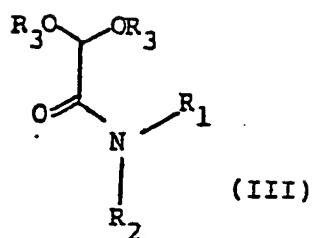
On ajoute à une suspension de 50 g (0,105 mol) du composé obtenu précédemment dans 300 ml d'isopropanol, en 22 mn, une solution de 17 g (0,37 mol) de borohydrure de sodium (NaBH₄) dans 400 ml d'eau en maintenant la température voisine de 20°C, par circulation de glycol à -5°C dans la double enveloppe du réacteur. Après 1 h d'agitation, on ajoute 300 ml d'eau, on agite de nouveau 1 h et on filtre le solide qui est lavé 8 fois par 150 ml d'eau et 3 fois par 70 ml d'éther diisopropylique et séché en étuve pendant 8 h (60°C, 10 mbar). Le rendement est de 50 %.

F = 138-139°C. (polymorphe B).

D'autres composés (I) peuvent être préparés selon le même schéma réactionnel.

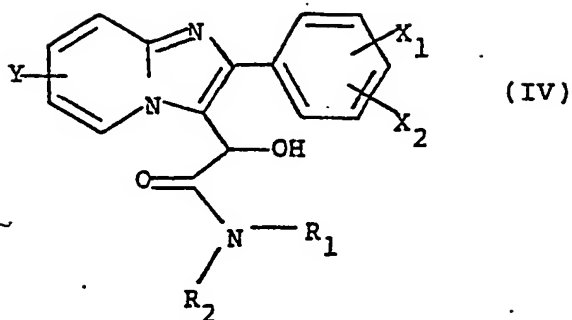
Les composés (III), (IV) et (V) préparés à titre d'exemples, sont représentés dans les tableaux suivants :

Tableau (I)



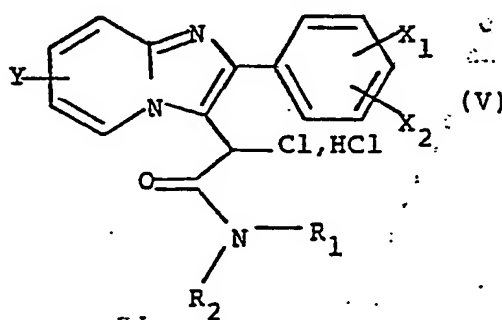
Composé	R ₁	R ₂	R ₃	Eb(°C)
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	101 (15 mmHg)
2	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	140 (15 mmHg)
3	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	105 (14 mmHg)
4	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	135 (13 mmHg)

Tableau (II)



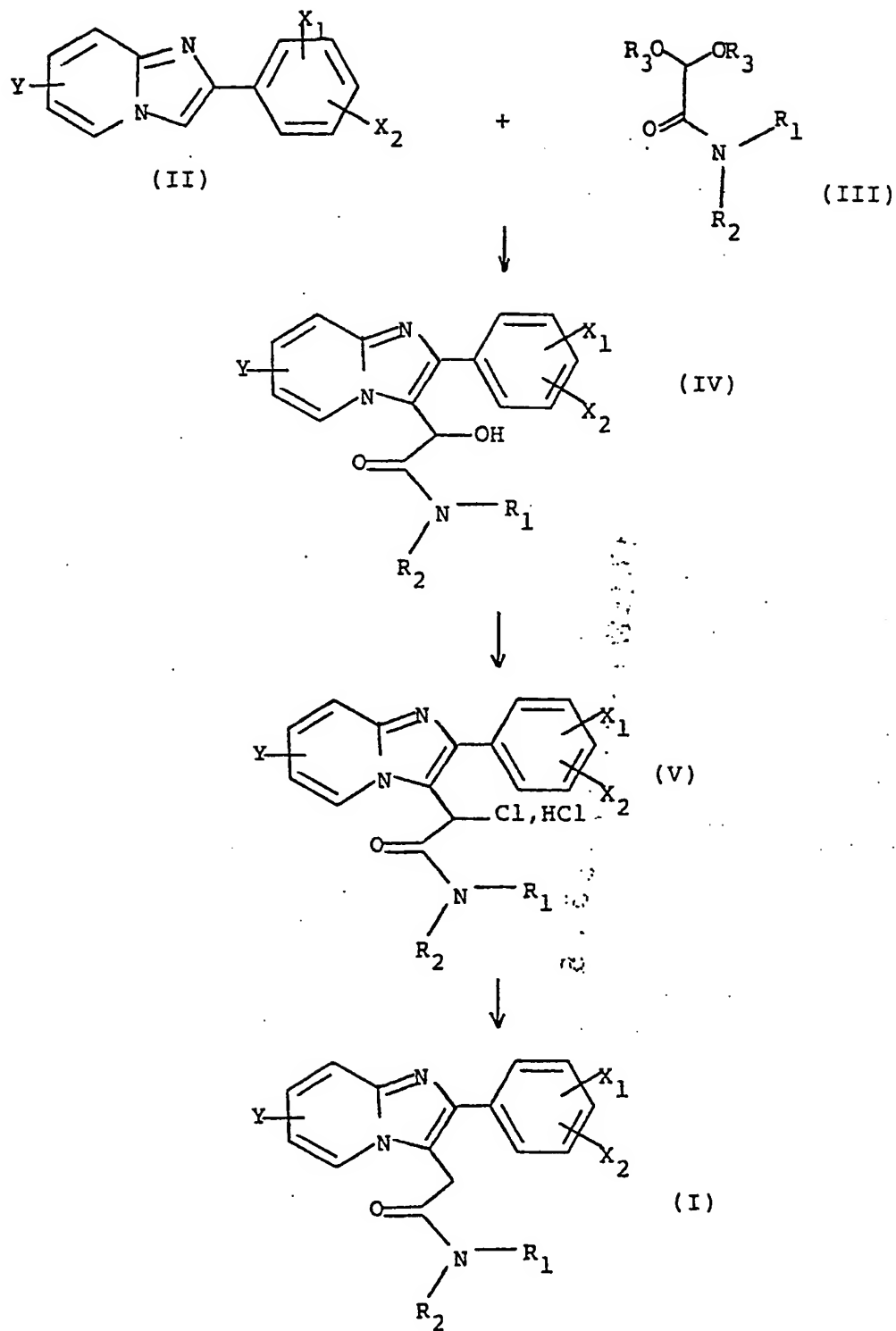
Composé	Y	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	F(°C)
1	6-CH ₃	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	234
2	6-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	130-132
3	8-CH ₃	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	191-192
4	6-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	174-175
5	6-CH ₃	3-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	191-192

Tableau (III)



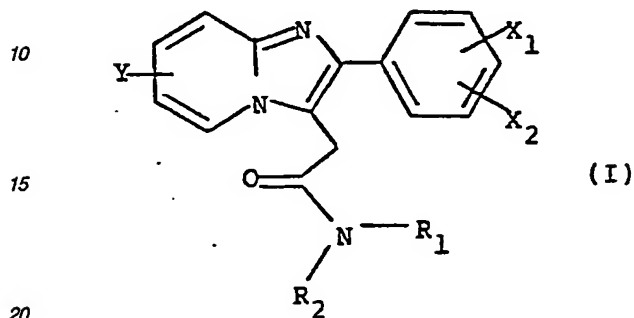
Composé	Y	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	F(°C)
1	6-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	186(dec)
2	6-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	190(dec)

Schéma réactionnel



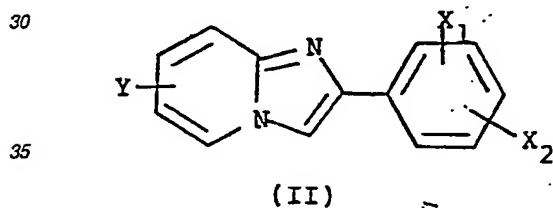
Revendications

1. Procédé de préparation d'imidazopyridines répondant à la formule (I)

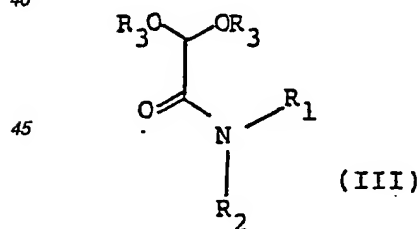


dans laquelle

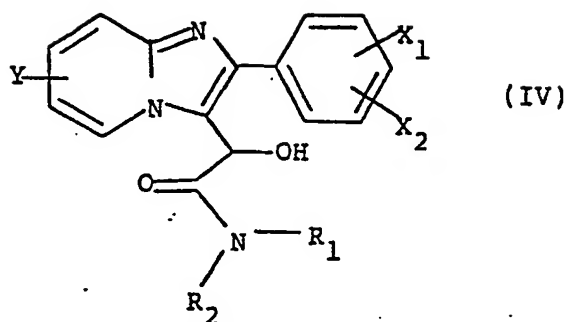
Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical (C₁₋₄)alkyle,
 X₁ et X₂ sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical
 (C₁₋₄)alcoxy, un radical (C₁₋₆)alkyle, le groupe CF₃, CH₃S, CH₃SO₂ ou NO₂ et
 R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, soit un atome d'hydrogène, soit un radical
 (C₁₋₅)alkyle droit ou ramifié, R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène,
 procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir une imidazopyridine de formule (II)



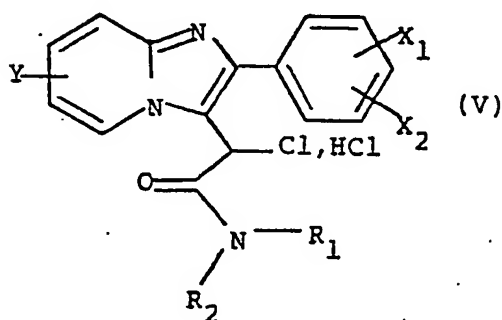
avec un composé de formule (III)



dans lequel R₃ est un radical (C₁₋₄)alkyle, les autres radicaux Y, X₁, X₂, R₁ et R₂ ayant les significations
 données ci-dessus, à une température de 20 à 100°C, dans un solvant ou dans un acide, puis on fait
 réagir le composé de formule (IV)



avec un composé libérant du chlore, dans un solvant chloré, et enfin on fait réagir le composé de formule (V)

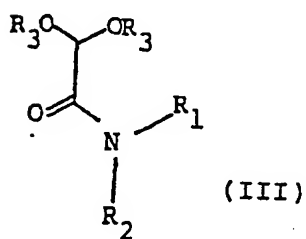


avec un agent réducteur pour obtenir le composé (I) que l'on peut transformer en sel.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'agent réducteur est NaBH_4 , LiBH_4 , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, un dithionite ou leurs dérivés ou le mélange Zn/HCl .

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le composé libérant du chlore est le chlorure de thionyle, le chlorure de phosphoryle, le phosgène ou le chlorure d'oxalyle.

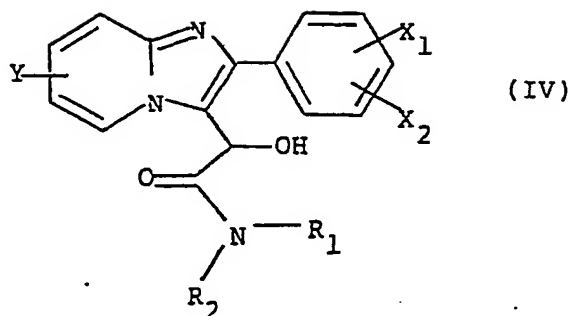
4. Composés répondant à la formule III



dans laquelle

R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un radical (C_{1-5}) alkyle droit ou ramifié, R_1 et R_2 ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène et R_3 représente un radical (C_{1-4}) alkyle.

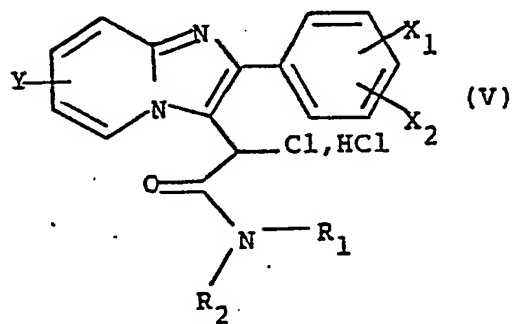
5. Composés répondant à la formule (IV)



dans laquelle

Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical (C₁₋₄)alkyle,
 X₁ et X₂ sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical
 (C₁₋₄)alcoxy, un radical (C₁₋₆)alkyle, le groupe CF₃, CH₃S, CH₃SO₂ ou NO₂ et
 R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, soit un atome d'hydrogène, soit un radical
 (C₁₋₅)alkyle droit ou ramifié, R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène.

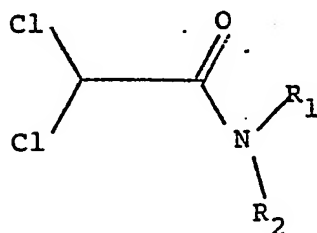
6. Composés répondant à la formule (V)



dans laquelle

Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical (C₁₋₄)alkyle,
 X₁ et X₂ sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical
 (C₁₋₄)alcoxy, un radical (C₁₋₆)alkyle, le groupe CF₃, CH₃S, CH₃SO₂ ou NO₂ et
 R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, soit un atome d'hydrogène, soit un radical
 (C₁₋₅)alkyle droit ou ramifié, R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène.

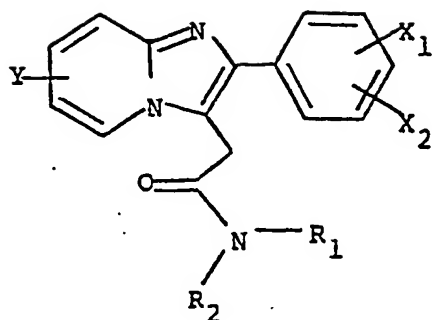
7. Procédé de préparation des composés de formule III, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir
 un composé répondant à la formule



dans laquelle R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène,
 soit un radical (C₁₋₅)alkyle droit ou ramifié, R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène
 avec un alcanolate de sodium et/ou un alcool dans de l'acétonitrile.

Revendications pour les Etats contractants suivants: AT, ES, GR.

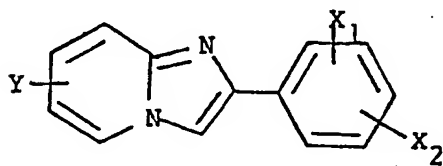
1. Procédé de préparation d'imidazopyridines répondant à la formule (I)



(I)

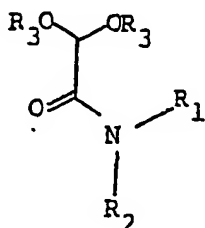
dans laquelle

Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical (C₁₋₄)alkyle,
 X₁ et X₂ sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical
 (C₁₋₄)alcoxy, un radical (C₁₋₆)alkyle, le groupe CF₃, CH₃S, CH₃SO₂ ou NO₂ et
 R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, soit un atome d'hydrogène, soit un radical
 (C₁₋₅)alkyle droit ou ramifié, R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène,
 procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir une imidazopyridine de formule (II)



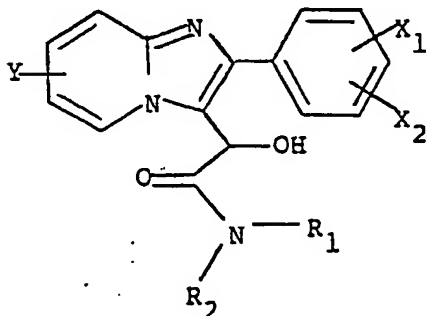
(II)

avec un composé de formule (III)



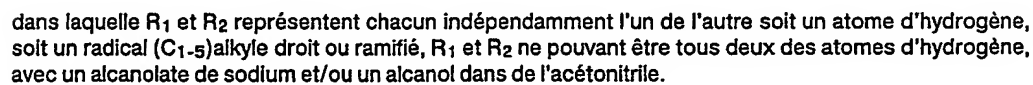
(III)

dans lequel R₃ est un radical (C₁₋₄)alkyle, les autres radicaux Y, X₁, X₂, R₁ et R₂ ayant les significations
 données ci-dessus, à une température de 20 à 100°C, dans un solvant ou dans un acide, puis on fait
 réagir le composé de formule (IV)



(IV)

avec un composé libérant du chlore, dans un solvant chloré, et enfin on fait réagir le composé de formule
 (V)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.